

جامعة حماة
كلية الصيدلة

مقرر فارماكولوجي (1)

المحاضرة الثالثة

الدكتورة طلة قنبر

مفاهيم أساسية في علم الأدوية العام

العام الدراسي 2018-2019

٥- الكليتين :

يتم إطراح معظم الأدوية عن طريق البول بشكلها الأولي أو بعد خضوعها للتبدلات الحيوية

- تتميز الكلية بصبيب دموي مرتفع: حوالي 1400 مل / الدقيقة (ربع نتاج القلب)

- يتم الإطراح الكلوي بتعاضد ثلاث آليات:

- الرشح الكبيبي

- الإفراز الأنبوبي

- عودة الامتصاص الأنبوبي

الرشح الكبيبي

- تدخل الأدوية إلى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تنقسم إلى ضفائر شعرية كبيبية

- يجري الدواء الحر عبر الفسحات الشعيرية لمحفظه بومان كجزء من الرشاحة الكبية

- تسلك الكبيبة الكلوية سلوك مصفاة غير اصطفائية حيث تسمح بمرور جميع المواد التي

وزنها الجزيئي أقل من 65000 دالتون.

- يرشح الدواء بقسمه الحر فقط وبالتالي فإن الرشح الكبيبي للدواء يرتبط بوزنه الجزيئي

وارتباطه ببروتينات البلازما.

- لا تؤثر الذوبانية بالدسم والباهاء pH على الرشح الكبيبي.

الإفراز الأنبوبي

- إن الأدوية التي لم تنقل بالرشح الكبيبي تغادر الكبيبة عبر الشريينات الصادرة التي تشكل

ضفيرة شعرية محيطة بلمعة النفرون في الأنبوب القريب

- يتم الإفراز بمستوى الأنبوب القريب من النفرون الكلوي بشكل فاعل (نواقل خاصة)

- تتميز أجهزة النقل بنوعية منخفضة وتستطيع نقل العديد من المركبات لذلك يمكن أن تحدث المنافسة بين الأدوية:

- يزيد وجود حمض عضوي ضعيف من تصفية حمض البول من خلال تثبيط عود امتصاصه في الأنبوب القريب

- يستعمل الحمض العضوي الضعيف لزيادة التراكيز البلاسمية للبنسلين من خلال تأخير إطراحه

- تكون آليات الإفراز النيبية غير كاملة عند الولدان والخدج.

عودة الامتصاص الأنبوبي

- يرتكز عود الامتصاص الأنبوبي على مرور الجزيئات من لمعة الأنبوب البعيد نحو الدم
- عندما يتحرك الدواء باتجاه الأنبوب البعيد يزداد تركيزه متجاوزا التركيز في المسافة حول الأوعية

- إذا كان الدواء غير مشحون يمكن أن ينتشر إلى خارج لمعة الأنبوب عائدا إلى الدوران الدموي

- يتم عود الامتصاص الأنبوبي باليتين: فاعلة ومنفصلة

- بعض الأدوية لا يعاد امتصاصها مثل المنتول و الأنسولين.

- إن عود الامتصاص الفاعل يشمل بشكل أساسي المواد الداخلية الغلوكوز، حمض البول و الحموض الأمينية Na K و بعض الأدوية المشابهة مثل ألفا متيل دوبا.

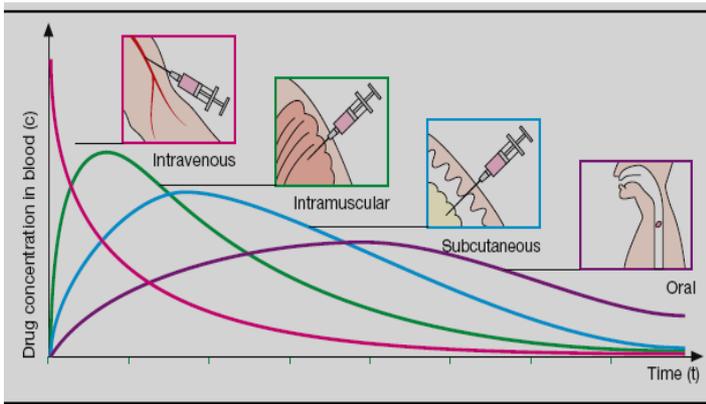
تعتمد الصفة المعتدلة للحموض والأسس باهاء الوسط pH ومن هنا تأتي أهمية تبديل pH البول لإطراح بعض الأدوية

- عند تناول جرعة مفرطة من phenobarbital (دواء حمضي) يمكن إعطاء bicarbonate التي تقلون البول وتحافظ على الدواء بشكل متشرد فينقص عود امتصاصه
- إذا كان الدواء أساسا ضعيفا فيمكن تحميض البول بكلور الأمونيوم NH_4Cl من أجل زيادة تصفية الدواء.

- إن PH البول $4.5 - 8 =$ لذلك فالمركبات الأكثر حساسية لتبديل pH هي تلك التي تملك pka بين $5 - 7.5$

- نلجأ عادة إلى تبديل pH البول في سياق معالجة التسممات الدوائية.

منحنى اختفاء الدواء:



يوضح حركية الدواء وذلك من خلال قياس تركيز الدواء في كل من الدم و الأنسجة.

وهناك علاقات متداخلة و مترابطة:

- الطريق الذي يعطى عبره الدواء.

- الزمن الكامن للدواء، ذروة تركيز الدواء، تأثير الدواء وفعاليتة، فترة تأثير الدواء تنتهي

عندما يقل تركيز الدواء عن عتبة محددة تدعى عتبة تأثير الدواء.

نصف العمر البيولوجي:

وهو الزمن الذي يحدد نقصان تركيز الدواء في الدم إلى النصف من معدل تركيزه بعد الحقن.

إطالة مدة فعالية الدواء:

١- تأخير امتصاص الدواء: تخفيض السطح الإمتصاصي، تخفيض إنحلالية العقار، حقن العقار محلولاً في محلول زيتي، مرافقة العقار المعطى مع مطري، زرع المتضمنات الدوائية تحت الجلد.

٢- زيادة معدل اتحاد العقاقير مع بروتينات المصورة الدموية.

٣- تأخير عمليات استقلاب العقار في الكبد.

٤- تأخير الإطارح الكلوي للعقار.

التواجد الحيوي للعقار:

قدرة العقار على أن يحتفظ بتركيز محدد في الدم وفي مواقع التأثير ولفترة محددة من الوقت وذلك لإنتاج التأثير الدوائي المرغبي من استعمال هذا العقار.

التكافؤ الحيوي للأدوية

يستعمل هذا المفهوم في الدراسات الخاصة بحركية الأدوية وذلك لمقارنة دواء ما في مرحلة تجريبية مع دواء آخر معتمد معروف التأثير ومجرب بعد أن درست جميع خصائصه وتأثيراته واستقلابه في الجسم.

ويشمل كلا من المعطيات التالية: التكافؤ الصيدلاني، التكافؤ البيولوجي، التكافؤ التطبيقي.

العوامل التي تؤثر على التكافؤ الحيوي للأدوية: درجة تحلل وتبدد الدواء، درجة انحلالية

الدواء، العوامل التي تؤثر على معدل امتصاصه، التداخلات التفاعلية مع الأدوية الأخرى.

تأثير الأدوية

تهتم بدراسة فعل الأدوية وآلية حدوث التأثير.

١ - التأثيرات العلاجية:

- تأثيرات موضعية: في مكان وضع الدواء أو تطبيقه.

- تأثيرات تحدث بعيداً عن مكان تطبيق الدواء. :- تأثيرات انعكاسية

- تأثيرات عامة: تشمل كل الجسم أو أجزاء كبيرة منه.

٢ - التأثيرات الجانبية:

التأثيرات الغير مرغوب بها والتي يحدثها الدواء إضافة إلى تأثيره الأساسي.

٣ - التأثيرات السمية :

- الاستجابات الاضطرابية: التي تحدث نتيجة إعطاء جرعات كبيرة من الدواء أو نتيجة

التراكم الدوائي.

- الاستجابات التحسسية.

- عدم تحمل الدواء سواء كان من الجرعات العلاجية أو أعلى منها.

- التأثيرات الجانبية للدواء: مثل الإسهال و الإقياء والغثيان.....

- التأثيرات الإمراضية.

- التأثيرات الماسخة: عندما يستطيع عبور الحاجز المشيمي الدموي ويكون مؤثراً على

الجنين.

- تأثيرات تداخلية: عندما يعطى المريض أكثر من دواء ويحدث التداخل بين الأدوية

المعطاة.

آليات عمل الدواء:

- الآلية التعويضية: في حالات نقص الأملاح أو الفيتامينات.
- الآلية الفيزيائية: كما هي الحال في استخدام المدرات أو مضادات الإمساك (المسهلات).
- التدخل الأنزيمي: مثل مضادات خميرة الكولين استريز.
- الآلية الكيميائية: مضادات الحموضة.
- الآلية الإستقلابية: عقار السلفوناميد ينافس مركب PABA من أجل نمو الجراثيم.
- الآلية التسممية: حيث تعرقل الخلايا على الانقسام مثل الأدوية التي تستخدم لمعالجة الأورام.
- الآلية الغشائية: تؤثر على استقطاب الغشاء الخلوي كما هو الحال في استخدام أدوية الجهاز العصبي.

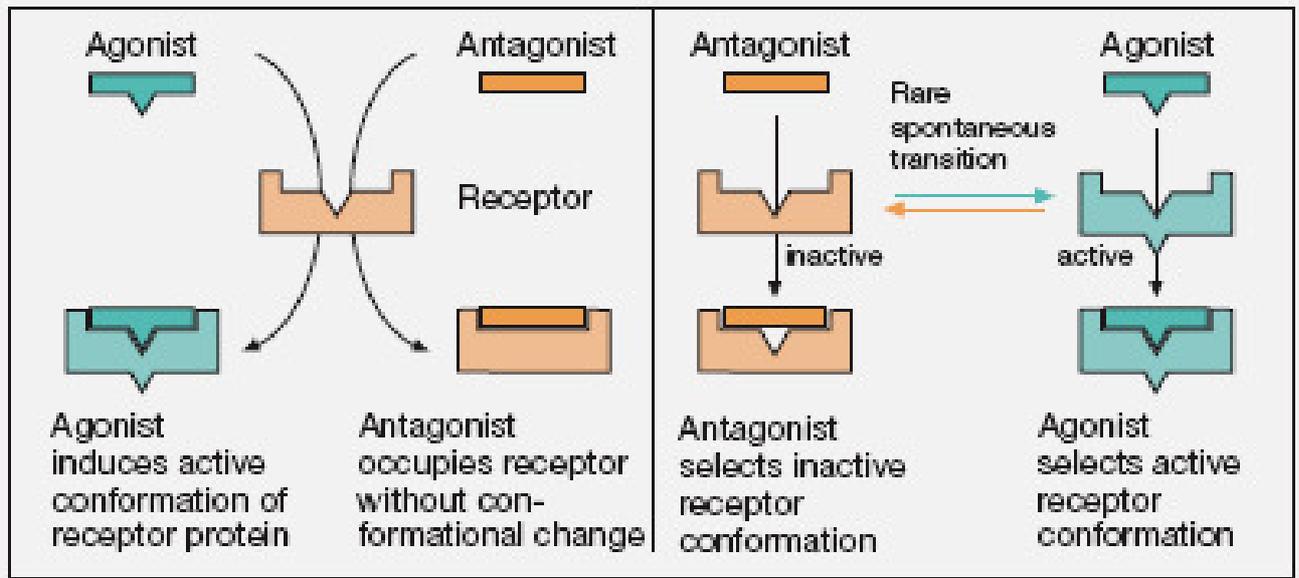
- الآلية الاستقبلية: تؤثر على المستقبلات الغشائية وتغير من طبيعة استجابتها.

مفهوم المستقبلات:

هي مناطق غشائية قابلة للتفعيل إذا ما اتحدت مع الربيط المناسب وذلك لإنتاج استجابة بيولوجية محددة.

العقاقير الشاذة المضادة: التي تتحد بمستقبلات خاصة بها والاتحاد بين العقار ومستقبله في هذه الحالة ينجم عنه استجابة داخلية.

العقاقير الضادة: التي تتحد بنفس المستقبلات السابقة اتحادا ينجم عنه تشكل معقدات الضادات-المستقبلات ولكن دون أن ينجم عن ذلك حدوث استجابة داخلية في الجسم.



A. Molecular mechanisms of drug-receptor interaction

نظرية المعدل:

تأثير العقار لا يعتمد على ارتباط العقار بمستقبله وإشغاله بشكل دائم وإنما يعتمد على معدل تواتر الارتباط بين المستقبل والعقار. فإن العقار الشاذ النشط تأثير يتحد بسرعة مع مستقبله ولكنه ينفك عنه بسرعة لينتج اتحاد المستقبل مع عقار حر جديد. أما العقار الضاد يتحد بمستقبله ولا ينفك عنه فيقود تدريجياً إلى اشغال معظم المستقبلات.

تسرع المناعة: هي حالة من التعود أو زيادة تحمل الدواء حيث تتطور آليات في الجسم تحمي الجسم من تأثيرات الدواء نفسه لاسيما عندما يتم تكرار استعمال الدواء خلال فترة قصيرة من الوقت. وسبب هذه الحالة يعود إلى أن اتحاد العقار الدوائي مع مستقبله يصبح أكثر ثباتاً و لا ينفصلان عن بعضهما إلا ببطء شديد (مثل العقار الضاد).

نظرية الازاحة: إن العقار الدوائي يحدث تغيرات خاصة في جزيئات مستقبله بحيث يزيح المستقبل عن حالته السابقة باتجاه تحويله من مستقبل غير نشط إلى مستقبل نشط وفعال. الحد الأدنى للجرعة: هو أقل قدر من كمية الدواء يسبب حدوث استجابة إثر حقنه في الجسم. الحد الأقصى للجرعة: مقدار الجرعة الذي يحدث أقصى قدر من الاستجابة.

الجرعات دون الحد الأقصى: تشمل مقادير الجرعات المحصورة بين الحد الأدنى للجرعة وحدها الأقصى.

الجرعة المؤثرة على ٥٠٪ من الأفراد ED50 : وهي الجرعة المطلوبة لإنتاج استجابة محددة في ٥٠٪ من الأفراد الذين حصلوا على هذه الجرعة.

الجرعة القاتلة لـ ٥٠٪ من الأفراد LD50: وهو مقدار الجرعة التي تؤدي إلى قتل ٥٠٪ من عدد الأفراد الذين اعطيت لهم هذه الجرعة.

الدليل العلاجي:

$$\frac{LD50}{ED50} = \text{الدليل العلاجي}$$